

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和60年(1985)10月16日

C 07 D 475/04
B 01 J 23/42
27/1856664-4C
7059-4G
7059-4G

審査請求 有 発明の数 1 (全 5頁)

⑮ 発明の名称 (6R)-テトラヒドロピオブテリン及びその関連物質の合成法

⑯ 特 願 昭59-61665

⑰ 出 願 昭59(1984)3月29日

⑱ 発 明 者 松 浦 貞 郎 名古屋市天白区植田山1丁目401番地

⑲ 発 明 者 杉 本 隆 知立市牛田町高根30番地22

⑲ 発 明 者 村 田 静 昭 名古屋市名東区亀の井2丁目38 名古屋大学猪高町宿舍
401

⑳ 出 願 人 名古屋大学長

㉑ 代 理 人 弁理士 飯沼 義彦

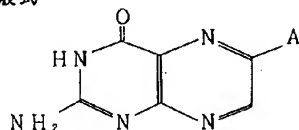
明 細 書

1 発明の名称

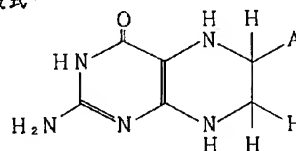
(6R)-テトラヒドロピオブテリン及び
その関連物質の合成法

2 特許請求の範囲

(1) (イ) 一般式

(式中、Aは炭素数2～5のポリヒドロキシア
ルキル基を示す)で表わされる2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-
ポリヒドロキシアシルプテリジンを、リン酸二
水素アルカリ金属および水素化触媒の存在下にお
いて水中で水素化し、(ロ) 得られた反応混合物に濃塩酸を加えた後に、
上記水素化触媒を濾別し、(ハ) 得られた濾液を減圧下において濃縮して水を
除去し、(ニ) 残留物にアルコールを加えて析出する無機
塩を濾別し、(ホ) 得られた濾液を濃縮した後アルコールおよ
び濃塩酸を加えることによって、

一般式



(式中、Aは前記と同じ意味を有する)

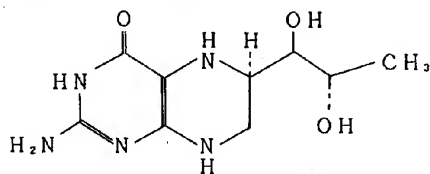
で表わされる(6R)-2-アミノ-4-ヒドロキ
シ-6-ポリヒドロキシアシル-5,6,7,8
-テトラヒドロプテリジンを得ることを特徴とす
る、(6R)-テトラヒドロピオブテリン及びその
関連物質の合成法。(2) 工程(イ)中、リン酸二水素アルカリ金属が、リン
酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウムまたは
リン酸二水素リチウムである、特許請求の範囲第1
項に記載の合成法。

(3) 工程(イ)中、水素化触媒が粉末酸化白金である、

特許請求の範囲第1項に記載の合成法。

- (4) 工程(イ)が、2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ポリヒドロキシアシルプテリジン、リン酸二水素カリウム及び粉末酸化白金に水を加えた混合物を、水素雰囲気下1~3気圧、5~40℃において0.5~5時間振とうすることにより実施される、特許請求の範囲第1項に記載の合成法。
- (5) 工程(ニ)におけるアルコールがメタノールであり、工程(ホ)におけるアルコールが、エタノール、プロパノールまたはイソプロパノールである、特許請求の範囲第1~4項のいずれかに記載の合成法。
- (6) 前記2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ポリヒドロキシアシルプテリジンが2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(1,2-ジヒドロキシプロピル)プテリジンである、特許請求の範囲第1~5項のいずれかに記載の合成法。
- (7) 前記2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(1,2-ジヒドロキシプロピル)プテリジンが2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(L-エリスロ-1,2-ジヒ

-2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(L-エリスロ-1,2-ジヒドロキシプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロプテリジンは、芳香族アミノ酸水酸化酵素の補酵素であるとともに、神経伝達物質ならびにホルモンとして重要なカテコールアミンおよびインドールアミンの生合成に必須の化合物であり、次の一般式で示される構造を有している。



この(6R)-テトラヒドロピオプテリンの生体内における欠損は、非定型フェニルケトン尿症、パーキンソン病等の神経性疾患の原因となるものであり、最近、これらの疾患の症状が(6R)-テトラヒドロピオプテリンの投与により副作用を伴うことなく著しく改善されることが判明した。

したがって、近年、これらの疾患の治療に供する目的で、(6R)-テトラヒドロピオプテリンの効率のよ

ドロキシプロピル)プテリジンである、特許請求の範囲第6項に記載の合成法。

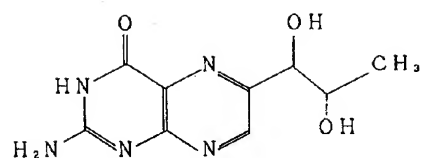
- (8) 前記2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ポリヒドロキシアシルプテリジンが2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(1,2,3-トリヒドロキシプロピル)プテリジンである、特許請求の範囲第1~5項のいずれかに記載の合成法。
- (9) 前記2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(1,2,3-トリヒドロキシプロピル)プテリジンが2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(L-エリスロ-1,2,3-トリヒドロキシプロピル)プテリジンである、特許請求の範囲第8項に記載の合成法。
- (10) 工程(イ)中、水素化に先だってアルカリ性水溶液により反応混合物をpH7~pH14に調整する、特許請求の範囲第1~9項のいずれかに記載の合成法。
- 3 発明の詳細な説明
- 本発明は、(6R)-テトラヒドロピオプテリン及びその関連物質を合成するための方法に関する。
- (6R)-テトラヒドロピオプテリンすなわち(6R)

い合成法の確立が求められている。

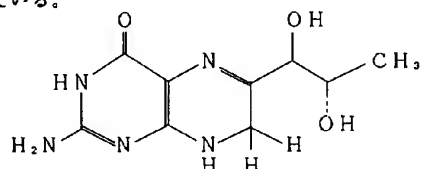
一般に、テトラヒドロピオプテリンは、ピオプテリンの水素化により得られるが、プテリジン環の6位に新たな不斉中心ができるため、通常の化学的水素化では2種の異性体すなわち(6R)-ならびに(6S)-テトラヒドロピオプテリンが生成する。補酵素として作用するのは、(6R)-テトラヒドロピオプテリンのみであるので、これら2種の異性体を分離しなくてはならない。

従来、(6R)-および(6S)-テトラヒドロピオプテリンの分離には高速液体クロマトグラフィーが適用されている[S.W.Bailey and J.Ayling, *J. Biol. Chem.*, 253, 1598(1978)参照]が、この手段を用いて数百ミリグラムを超える試料を分離・精製することは、多大の労力と時間とを要するため、実用的でない。

なお、ピオプテリンは次の一般式で表わされる構造を有している。



一方、(6R)-テトラヒドロbiopterinは、生体内においては7,8-ジヒドロbiopterinのジヒドロ葉酸還元酵素による水素化で生合成されている。なお、7,8-ジヒドロbiopterinは次のような構造を有している。



そこで、7,8-ジヒドロbiopterinの酵素還元により(6R)-テトラヒドロbiopterinを合成する手段[渡辺恭良, 高井克治, 山本和守, 立岡敏雄, 石黒正路, 早石修, 生化学53, 1008(1981)参照]もあるが、この手段を用いて(6R)-テトラヒドロbiopterinを大量合成するには、使用する酵素の分離あるい

で表わされる2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ポリヒドロキシアシルプテリジンを、リン酸二水素アルカリ金属および水素化触媒の存在下において水中で水素化し、

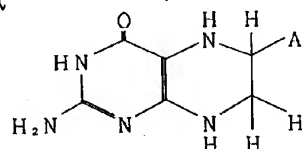
(ロ) 得られた反応混合物に濃塩酸を加えた後に、上記水素化触媒を濾別し、

(ハ) 得られた濾液を減圧下において濃縮して水を除去し、

(ニ) 残留物にアルコールを加えて析出する無機塩を濾別し、

(ホ) 得られた濾液にアルコールおよび濃塩酸を加えることによって、

一般式



(式中、Aは前記と同じ意味を有する)

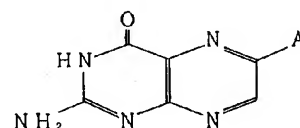
で表わされる(6R)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ポリヒドロキシアシル-5,6,7,8-テトラ

は大量の希薄な反応液から(6R)-テトラヒドロbiopterinの分離に多大な労力を要し、得られる(6R)-テトラヒドロbiopterinは極めて高価なものとなるため、実用上不適当である。

本発明は、上述のような点に鑑み、非定型フェニルケトン尿症およびパーキンソン病に使用する(6R)-5,6,7,8-テトラヒドロbiopterinならびにその関連化合物である(6R)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ポリヒドロキシアシル-5,6,7,8-テトラヒドロプテリジン類(アルキル: C₂-C₅)、例えば(6R)-5,6,7,8-テトラヒドロネオbiopterinの安価かつ簡便な大量合成法を提供することを目的とする。

このため本発明は、

(イ) 一般式



(式中、Aは炭素数2~5のポリヒドロキシアシル基を示す)

ヒドロプテリジンを得ることを特徴としている。

上記2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ポリヒドロキシアシルプテリジン(Ⅱ)としては2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(1,2-ジヒドロキシプロピル)プテリジン及び2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(1,2,3-トリヒドロキシプロピル)プテリジンが特に好適である。

また、上記工程(イ)の水素化を実施するに際しては、上記リン酸二水素アルカリ金属および水素化触媒として、それぞれリン酸二水素カリウム及び粉末酸化白金を用い、水素雰囲気下において反応混合物を振とうすることにより実施される。各反応成分の相対的許容範囲は下記のとおりであるのが好ましい。

	(重量%)
2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ポリヒドロキシアシルプテリジン(Ⅱ)	1 ~ 15
リン酸二水素アルカリ金属	0.1 ~ 5
水素化触媒	0.1 ~ 5
水	98 ~ 75

また、水素雰囲気下における水素化反応は通常5℃

～40℃の温度、1気圧～3気圧の水素ガス圧力で、30分～300分で完了する。また水素化反応に先だって、反応混合物のpHをアルカリ性水溶液、好ましくは水酸化カリウム水溶液によりpH7～pH14に調整しておくのが円滑な水素化処理のために望ましい。

上記工程(ニ)及び(ホ)においてはアルカノールが用いられるが、それぞれメタノール及びエタノールを用いるのが好ましい。

それらの使用量については特に制限はないが、それぞれ残留物及び濾液が均一な希薄溶液となるような量を加えるのが好ましい。

上記工程(ロ)及び(ホ)で濃塩酸が用いられるが、その使用量は下記の範囲が好ましい。

工 程	濃塩酸の使用量(容量%)
(ロ)	5～10 (反応混合物基準)
(ホ)	10～40 (濾液基準)

また、工程(ホ)で得られた(6R)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ポリヒドロキシアルキル-5,6,7,8-テトラヒドロプテリジン(I)それ自体当業界

において周知の方法により処理して、その酸付加塩を形成することも可能である。

次に、本発明の一実施例としてのテトラヒドロピオプテリンの合成法について説明する。

実施例：

まず、ピオプテリン結晶(融点305～310℃分解)5.0g、リン酸二水素カリウム1.83gおよび粉末酸化白金500mgに蒸留水500mℓを加えた混合物を、10M水酸化カリウムによりpH11.3に調整した後、25℃1気圧の水素雰囲気下において振とうして、この混合物に水素を吸収させた(25℃で1ℓの水素が吸収された)。

そして、水素を吸収した混合物に濃塩酸20mℓを加え、触媒としての粉末酸化白金を0.45μmのミリポアフィルターを用いて濾別してから、その濾液(6R異性体と6S異性体との比R/S=6.21)を減圧下において70mℓまで濃縮した。

ついで、濃縮された濾液にメタノール30mℓを加え析出する無機塩を濾過して除去した。同様の操作を

さらに2回繰返し無機塩を除去した後、その残液を50mℓまで濃縮した。

このようにして得られた濃縮液にエタノール100mℓおよび濃塩酸6mℓを加えると、テトラヒドロピオプテリン結晶5.77gが析出した。(R/S=14.6)濾別したテトラヒドロピオプテリン結晶を濃塩酸20mℓに加熱溶解し、エタノール50mℓを加えると針状結晶(R/S=47.5)を得た。同様の操作により再結晶をもう一度行なうと、(6R)-テトラヒドロピオプテリン二塩酸塩4.69g(R/S=187.6R-体の純度99.5%)が得られる。

収率：67重量%(ピオプテリン基準)

融点：245～246℃(分解)

元素分析値(C₉H₁₅N₅O, 2HCl 1.5H₂Oとして):

計算値(%):C,31.67;H,5.91;N,20.52

分析値(%):C,31.30;H,5.93;N,20.52

比旋光度:[α]_D²⁵=-6.81±0.05

(C=0.67,0.1M-HCl)

赤外吸収スペクトル(KBr錠剤):

3200, 1660, 1570, 1320, 1064 cm⁻¹

炭素13核磁気共鳴スペクトル(0.1M DCl):

δ 157.9, 152.7, 150.0, 120.7, 72.3,

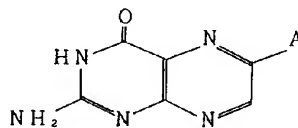
69.5, 54.8, 38.6, 20.6 ppm

以上のデータは(6R)-テトラヒドロピオプテリン二塩酸塩と実質的に一致するものであった。

なお、本発明の合成法は、(6R)-5,6,7,8-テトラヒドロピオプテリンの他にプテリジンの6位側鎖に炭素数2～5のポリヒドロキシアルキル基を有するプテリジン類、例えば(6R)-L-エリスロ-5,6,7,8-テトラヒドロネオプテリン[(6R)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(L-エリスロ-1,2,3-トリヒドロキシプロピル)-プテリジン]等の合成にも適用される。

以上詳述したように、本発明のテトラヒドロピオプテリンならびにその関連物質の合成法によれば、

一般式



(式中、Aは炭素数2～5のポリヒドロキシア
ルキル基を示す)

で表わされる2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-ポリ
ヒドロキシアルキルプテリジンを、リン酸二水素アル
カリ金属および水素化触媒の存在下において水中で水
素化し、得られた反応混合物に濃塩酸を加えた後に、
上記水素化触媒を濾別し、得られた濾液を減圧下にお
いて濃縮して水を除去し、残留物にアルカノールを加
えて析出する無機塩を濾別し、得られた濾液にアルカ
ノールおよび濃塩酸を加えるという簡素な手段で、大
量の(6R)-テトラヒドロピオプテリンならびにその
関連物質を極めて簡便に且つ安価に合成できるので
ある。

代 理 人 弁 理 士 飯 沼 義 彦